Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0038

MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG BEI DEN GALLENBLASEN- UND GALLENGANGSOPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Jörgen Kowalski
aus Aachen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. T.S. Lie

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.J. Biersack

Tag der mündlichen Prüfung: 19.8.1980

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik 53 Bonn-Venusberg (Direktor Prof. Dr. F. Stelzner) und der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Bergisch Gladbach (Chefarzt Dr. St. Vida).

Druck: Buch- + Offsetdruck
Josef Niedenhoff
5060 Bergisch Gladbach 2

UNIV. LEIDEN BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Gallenblasen- und Gallenwegschirurgie S. 4

1.2. derzeitiger Stand der Gallenblasen- und Gallenwegschirurgie S. 7

1.3. Fragestellung S. 11

2. Material und Methodik S. 13

3. Ergebnis S. 16

4. Diskussion S. 5o

5. Zusammenfassung S. 54

6. Literaturverzeichnis S. 55

7. Danksagung S. 65

8. Lebenslauf S. 66

1. Einleitung :

1.1. Geschichte der Gallenblasen- und Gallenwegschirurgie

Das Gallensteinleiden ist auf Grund anatomischer Studien und an Hand des typischen klinischen Bildes schon im Mittelalter weitgehend bekannt gewesen. Nachdem viele experimentelle Studien über die Gallenblase und Gallenwege von M a l p h i g i 1669 Z a m b e c c a r i 166o, B o h n 1686, B o e r h a v e 1741, H a l l e r 1781 und S e e g e r 1793 durchgeführt worden waren,und diätetische sowie sonstige konservative Heilverfahren keine Dauererfolge aufweisen konnten, war die Zeit gekommen, das Gallensteinleiden chirurgisch anzugehen (Zitat n. E i c h f u s s et al. 1976/1). Schon um 16oo n.Chr. hatte W. F a b r i Gallensteine aus Abszessen entleert (H e l l n e r, N i s s e n, V o s s - s c h u l t e 1962/1). Jedoch liegt der eigentliche Beginn der Gallenblasen- und Gallengangsoperationen erst in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts.

So empfiehlt J.L. P e t i t 1743 die Punktion der Gallenblase, wenn gleichzeitig durch Adhaesionen eine Extraperitonealisierung erreicht und die Gallenblase gestaut ist. Bis 1882 wurden verschiedene Arten der Punktion (E i c h - f u s s et al. 1976), Incision und der Lithotomie beschrieben. C h o p a r t und D e s a u l t zogen im Jahre 1783 ein anatomisch praeparatives Vorgehen der einfachen Punktion vor (Zitat n. E i c h f u s s et al. 1976/1). Im Jahre 1882 führte L a n g e n b u c h die erste planmäßige Cholecystektomie durch (L a n g e n b u c h 1882, Zitat n. E i c h - f u s s et al. 1976/2).

Obwohl die Cholecystektomie eine erfolgversprechende Methode darstellte, wurde zunächst die Cholecystostomie bevorzugt. 1885 beschreibt W i t z e l das Vorgehen bei Gallensteinleiden, wo er zwischen Abszesseröffnung, Operationen beim Hydrops und Empyem sowie operatives Vorgehen beim Choledochusverschluß unterscheidet.

Beim letzteren empfiehlt er 1. die Laparatomie, Cholecystotomie und Einnähung der erweiterten Gallenblase in die Bauchwand und 2. Anlegen einer Cholecysto-Enterostomie, die erstmalig von K a p p e l e r 1887 durchgeführt wurde (Zitat n. E i c h f u s s et al. 1976/2).
R i e d e l führte im Jahre 1888 die erste Choledochoduodenostomie durch (H e l l n e r, N i s s e n, V o s s s c h u l t e 1962/1), die 1912 von S a s s e als Routineoperation angewandt wurde (S a s s e 1913).
Das Verfahren der Papillotomie wurde 1891 von M c B u r n e y begründet (M c B u r n e y 1898). Es beschränkte sich jedoch auf die Durchtrennung des inneren Schleimhautringes im Papillenbereich. 1920 verbesserte L o r e n z dieses Verfahren (L o r e n z 1920, Zitat n. S t r u n k, C l e m e n s, L a n g h a n s 1978).
Die Eingriffe am Gallengangsystem wurden vorwiegend von K e h r propagiert. So führte er erstmals eine Hepatocholangio-Enterostomie durch. Später wurde die erste Hepatocholecysto-Gastrostomie ebenfalls von K e h r beschrieben (E i c h f u s s et al. 1976/2). Daneben gab er 1909 die Technik der T-Drainage an (K e h r 1909). Die ausführliche Beschreibung der subserösen, retrograden Cholecystektomie wurde 1909 von W i t z e l gegeben (E i c h f u s s et al. 1976/2). In der folgenden Zeit wurden die Eingriffe an den Gallenwegen verfeinert und modifiziert. K a p p e l e r und M o n a s t y r s k i führten 1887 die einzeitige Cholecystenterostomie durch (E i c h f u s s et al. 1976/3). Später wurde die Cholecystenterostomie mit einer ausgeschalteten Schlinge nach R o u x bzw. durch Zusatz einer basalen Enteroanastomose versorgt, um aufsteigende Infektionen an den Gallenwegen und Ansammlungen von Speiseresten im Gallengangsystem zu vermeiden. V o e l c k e r empfahl die Anastomosierung der Gallengänge über eine Schlauchdrainage, die transpapillär, transduodenal im Sinne einer Witzelfistel nach außen abgeleitet wurde (V o e l c k e r 1911). Gleichzeitig wurden mehrere Verfahren zur plastischen Versorgung nach Gallengangstenosen, - resektionen oder - atresien angegeben.

Einen anderen Weg der Gallenblasenausräumung bestritt P r i - b r a m, der, um einen drainagelosen Verschluß der Bauchhöhle zu erreichen, die Mukoklase empfahl (P r i b r a m 1929, Zitat n. K u n z 1956/1). Er führte nach Cysticusligatur eine Längseröffnung der Gallenblase durch, entfernte die Konkremente und koagulierte die Gallenblasenschleimhaut mit dem Hadenfeld'schen Glüheisen. Anschließend vernähte er das Gallenblasenbett. T h o r e k erweiterte dieses Verfahren, indem er nach der Cholecystektomie das Gallenblasenlager elektrokoagulierte und so auch auf eine Drainage verzichten konnte (T h o r e k 1933, Zitat n. K u n z 1956/2). Auf Grund der Fortschritte in der Leberchirurgie wurden von L o n g - m i r e (1948), D o g l i o t t i (1951) und G o h r - b r a n d t in der Zeit von 1946-53 mehrere Methoden angegeben, das intra-hepatische Gallengangsystem mit dem Magendarmkanal zu anastomosieren, insbesondere im Zusammenhang mit Leberteilresektionen (Zitat n. K u n z 1956/3). Die Verbesserung der operativen Ergebnisse wurde entscheidend beeinflußt durch die Entwicklung der Gallengangsendoskopie. Erste Versuchsmitteilungen stammen von B a k e s (B a k e s 1923, Zitat n. W i l h e l m 1977). 1928 wurde das erste Choledochoskop von A n t o n u c c i entworfen (A n t o n u c c i 1932, Zitat n. W i l h e l m 1977). Dieses Verfahren verfeinerte W i l d e g a n s entscheidend 1953 (W i l d e g a n s 1960, Zitat n. W i l h e l m 1977). Parallel zur Entwicklung der Choledochoskopie wurden die intra-operative Cholangiographie (M i r i z z i 1931, Zitat n. K u n z 1956/4) und die Cholangiomanometrie (M a l l e t - G u y 1951, C a r o l i 1952, Zitat n. K u n z 1956/5) entwickelt, die ebenfalls eine ausschlaggebende Beeinflussung auf die operativen Ergebnisse der Gallengangsoperationen hatten.

Als weiteres diagnostisches Verfahren steht uns heute die percutane, transhepatische Cholangiographie zur Verfügung, die von H u a r d 1937 empfohlen, von S a y p o l und C a r t e r jedoch erst 1952 wieder aufgegriffen wurde (H u c h z e r - m e y e r, M ö r l 1979; L i t t m a n n 1976/11).

1.2. derzeitiger Stand der Gallenblasen- und Gallenwegschirurgie

Wenn man den derzeitigen Stand der Gallenblasen- und Gallenwegschirurgie betrachtet, so fällt auf, daß den Cholecystektomien insbesondere in der Form der retrograden Abtragung gegenüber den Cholecystostomien eindeutig der Vorrang gegeben wird (K u n z 1956/6). Die Cholecystostomie sollte nur bei sehr schlechtem Allgemeinzustand über die akute Krankheitsphase hinweghelfen (M a l m s t r ö m, O l s s o n 1973, R e i f f e r s c h e i d 1975, S c h r e i b e r, S c h u m p e l i c k, B a r t e l h e i m e r 1976). Eine spätere definitive Versorgung durch eine Cholecystektomie muß immer in Betracht gezogen werden (L i t t m a n n 1976/1).

Zur Technik der Cholecystostomie: nach präparativer Darstellung des Gallenblasenfundus und Anlegen eines Serosa-Tabaksbeutels wird der Gallenblaseninhalt abgesaugt. Nach Erweiterung des Punktionsloches werden die Gallenblasenkonkremente ausgeräumt und der Gallenblasenfundus über einer Rohrdrainage mit dem parietalen Peritoneum vernäht. Abschließend erfolgt der Verschluß der Bauchdeckenwunde ober- und unterhalb der Drainage.

Bei der Cholecystektomie werden zwei grundlegende Methoden unterschieden: das antero- und das retrograde Vorgehen. Die Gallenblase sollte nur unter technisch schwierigen Bedingungen (z.B. durch Verwachsungen) anterograd abgetragen werden. Der Vorteil der retrograden Cholecystektomie besteht darin, daß die intraoperative Gallengangsdiagnostik früh eingesetzt werden kann, daß die Arteria cystica rechtzeitig unterbunden wird, wodurch Blutungen vermieden werden,und daß kleine Konkremente bei der Manipulation nicht von der Gallenblase in den Ductus choledochus verschoben werden (L i t t m a n n 1976/2).

Zur Technik der retrograden Cholecystektomie: nach präparativer Darstellung der Gallenblase und der Cysticuseinmündung in den Ductus choledochus wird der Ductus cysticus angeschlungen und zur Gallenblase hin unterbunden.

Nach Durchführung der intra-operativen Gallengangsdiagnostik (Cholangiographie, Cholangiomanometrie) wird der Ductus cysticus 5 mm von der Einmündungsstelle doppelt ligiert. Danach wird die Arteria cystica frei präpariert und unterbunden. Anschließend erfolgt die subseröse Ausschälung der Gallenblase aus dem Gallenblasenbett, wobei jeweils am Rande des Gallenblasenbettes ein ca. 1/2 cm langer Rand des visceralen Peritoneums der unteren Leberkapsel belassen werden soll. Nach sorgfältiger Blutstillung und Unterbindung eventueller Paragallengänge werden die beiden Seiten des visceralen Peritonealblattes der unteren Leberkapsel miteinander und mit dem Gallenblasenbett vernäht. Der Cysticusstumpf bleibt frei. Nach Einlegen einer Zieldrainage in den Cysticusstumpfbereich wird die Bauchwunde schichtweise verschlossen (S c h r e i b e r, S c h u m p e l i k, B a r t e l h e i m e r 1976).
Bei der anterograden Cholecystektomie wird zunächst die Gallenblase unter Belassung zweier Peritoneallefzen aus dem Gallenblasenbett der Leber subserös ausgelöst; danach wird die Arteria cystica unterbunden und der Ductus cysticus bis auf ca. 1/2 bis 1 cm abgetragen. Nach Durchführung der intra-operativen Gallengangsdiagnostik wird der Ductus cysticus doppelt unterbunden. Die Vernähung des Gallenblasenbettes und der Wundverschluß erfolgen wie bei der retrograden Cholecystektomie.
Die Mukoklase nach P r i b r a m oder die Operation nach T h o r e k kommt nur noch ausnahmsweise in Frage, und zwar, wenn eine Auslösung der Gallenblase auf Grund von entzündlichen Verwachsungen nur mit dem Preis einer Leberverletzung und starken Blutungen erfolgen kann (L i t t m a n n 1976/3).
Bei jeder Cholecystektomie soll ein besonderes Augenmerk auf die Gallengänge gerichtet werden. Neben der Inspektion (z.B. Gallengangerweiterung) der Palpation (z.B. Resistenzen) dienen zur weiteren intra-operativen Diagnostik die Cholangiographie, Cholangiomanometrie und die Choledochoskopie (W i l h e l m 1977).

Die Cholangiographie kann auch transhepatisch durchgeführt werden (H u c h z e r m e y e r, M ö r l 1979).
Bei den Operationen an den Gallengängen unterscheiden wir die Choledochotomie mit der primären Choledochusnaht bzw. den äußeren und inneren Drainagen, die Papillotomie, die biliodigestiven Anastomosen, die Gallengangsplastiken und die endoprothetische Versorgung der Gallengänge. Die Indikation zur Choledochotomie ist gegeben, wenn ein Ikterus vorgelegen hat, wenn prae-operativ Gallengangskonkremente oder Gallengangstenosen nachgewiesen wurden, wenn intraoperativ ein erweiteter Gallengang gefunden wird, wenn eine Begleitpankreatitis vorliegt, wenn eine Resistenz in den Gallengängen palpabel ist,oder wenn radiomanometrisch ein Abflußhindernis nachgewiesen wird (R e i f f e r s c h e i d 1975).
Technik der Choledochotomie: nach Freipraeparation des Ductus choledochus wird dieser etwa 1,5 cm vom oberen Rand des Duodenums in Längsrichtung zwischen zwei Haltefäden ca. 1 cm eröffnet. Im Anschluß an die Revision der Gallengänge wird die Choledochotomie entweder primär vernäht oder nach außen bzw. innen drainiert.

Die primäre Choledochusnaht wird durchgeführt,bei sicher frei durchgängiger Papille und steinfreiem Choledochus, bei ausgeschlossener Pankreatitis oder Pankreasnekrose und bei regelrechten Choledochuswandverhältnissen. Ansonsten ist ein Drainageverfahren angezeigt.

Zur Drainage nach außen hat K e h r 1898 die T - Drainage angegeben, wobei der Choledochus über dem eingelegten T - Rohr vernäht wird (L i t t m a n n 1976/4). Andere Drainagemethoden nach außen sind die transpapilläre Drainage des Choledochus und Duodenums nach C a t t e l l (1959, Zitat n. L i t t m a n n 1976/5), die transpapilläre und transduodenale Choledochusdrainage nach V o e l c k e r (1911), die Auswärtsdrainage des Choledochus nach B a i l e y (L i t t m a n n 1976/6) sowie die transpapilläre Duodenaldrainage nach

M o l l o w i t z (1955) in Kombination mit der K e h r ' schen Drainage.

Zu den inneren Drainagen zählen die Choledochoenterostomien (Choledochojejunostomie, Choledochoduodenostomie). Diese Verfahren sollten jedoch nur bei sehr strenger Indikationsstellung eingesetzt werden, wenn zum Beispiel der Choledochus durch eine chron. Pankreatitis in der pars pankreatica röhrenförmig verengt und vernarbt ist. Weitere Indikationen sind die Verengung der pars pankreatica des Choledochus durch ein inoperables Pankreas-Karzinom, das Vorliegen von inoperablen Geschwülsten der Papilla duodeni, ausgedehnte Choledochusverletzungen und nicht zu beseitigenden Papillensklerosen. Bei der Choledochojejunostomie wird die Anastomose terminolateral zwischen Choledochus und einer retrocolischen Roux' schen Y-Schlinge angelegt. Die Choledochoduodenostomie wird latero - lateral im supraduodenalen Abschnitt des Choledochus nach Längseröffnung des Duodenums zweischichtig angelegt (L i t t m a n n 1976/7).

Ein weiterer Eingriff am Gallengangsystem ist die Papillotomie. Nach Freilegung der Papille durch die Vorderseite des absteigenden Duodenums hindurch wird diese im rechten oberen Quadranten mit der elektrischen Nadel gespalten (L i t t m a n n 1976/8). Die Papille kann nach Entfernung des Abflußhindernisses entweder so belassen oder vernäht werden.

Liegt eine Stenose der Gallengänge vor, so kann man bei Vorliegen einer kurzen (bis 1 cm lang) Enge resezieren und eine bilio - biliäre Anastomose anlegen. Bei ausgedehnteren Stenosen wird die Anfertigung einer biliodigestiven Anastomose notwendig; dabei unterscheiden wir die extra- und intrahepatischen. Zu den extrahepatischen biliodigestiven Anastomosen zählen die Hepatico (komuno) jejunostomie, die Hepatico (proprio) jejunostomie, die Hepaticoduodenostomie nach G o e t z e

(L i t t m a n n 1976/9), die adaptierende Dreecksplastik nach G ü t g e m a n n (1961), die Hepatocholangiojejunostomie nach H e b e r e r und P e i p e r (H e b e r e r, P e i p e r 1962) und die"jejunal mucosal graft " Operation nach M a i n g o t (L i t t m a n n 1976/1o). An dieser Stelle sollten wir nicht vergessen, daß auch heute noch für die Cholecystenterostomie zwar begrenzte, jedoch eindeutige Indikationen bestehen; so zum Beispiel das Bestehen von inoperablen Tumoren der Papille oder des distalen Choledochus.

An intrahepatischen biliodigestiven Anastomosen stehen uns die partielle Hepatektomie und Intrahepatocholangiojejunostomie nach L o n g m i r e und S a n d f o r d (L o n g m i r e, S a n d f o r d 1948), die partielle Hepatektomie und Intrahepatocholangiogastrostomie nach D o g l i o t t i (1951), die partielle Hepatektomie und Hepatogastrostomie nach G o h r b r a n d t (K u n z 1976/3) und die Hepatoenterostomie nach D i c k zur Verfügung (K y r l e 1968).

Zum Schluß der Ausführung über die verschiedensten Operationsverfahren an den Gallenwegen sei noch die endoprothetische Versorgung des Gallenganges erwähnt, die jedoch bei sehr beschränkter Indikationsstellung (zum Beispiel bei inoperablen Tumoren) nur bedingt eingesetzt werden sollte (H e s s 1977, H a r t e n b a c h 1972).

1.3. Fragestellung

In dieser Arbeit soll geprüft werden, inwieweit an verschiedenen Parametern eine Beeinflussung des postoperativen Verlaufes nach Gallenblasen- und Gallenwegsoperationen durch Venalot ® (5,6 Benzo -α-pyron und 2 - Phenyl- benzo-γ-pyron -Derivat) besteht.
Von der Überlegung ausgehend, daß durch operative Eingriffe an der Gallenblase und an den Gallenwegen eine partielle Lymphab-

flußstörung entsteht, ist es unser Ziel nachzuweisen, daß unter Einwirkung von Venalot®, welches eine antiödematöse und lymphokinetische Wirkung besitzt (Clodius 1977; Clodius, Uhlschmid, Madritsch 1973; Collard 1973; Földi, Zoltan 1965; Földi et al. 1962; Földi 1974; Földi, Földi-Börcsök 1973; Casley-Smith, Piller 1976; Casley-Smith, Piller 1977), eine Änderung der Enzymaktivität erreicht wird.

2. Material und Methodik :

Die Untersuchung wurde in Form einer prospektiven Doppelblindstudie angelegt. Sie gliedert sich in vier Teile entsprechend den vier verschiedenen Operationen

I. einfache Cholecystektomie
II. primäre Choledochusnaht
III. T - Drainage nach K e h r
IV. biliodigestive Anastomosen.

Die jeweiligen Operationen wurden fast ausnahmslos in gleicher Weise nach den in der Einleitung gegebenen Richtlinien durchgeführt. Alle Eingriffe wurden durch die Radiomanometrie ergänzt.

In den einzelnen Gruppen wurde auf Grund einer Zufallsstatistik eine Hälfte mit Venalot ® behandelt (im Folgenden mit 964 bezeichnet), die andere Hälfte erhielt Placebo- Präparate (im Folgenden mit 1275 bezeichnet). Die Behandlung mit Venalot ® erfolgte vom 1. praeoperativen bis zum 3. postoperativen Tag mit 2 x 5 ml Venalot ® (5 ml enthält 7,5 mg Cumaringehalt und 125 mg Rutinschwefelsäureester- Natriumsalze). Vom 4. bis 14. postoperativen Tag verabreichten wir in dieser Gruppe 2 x 1 Drageé Venalot-Depot ® (1 Drg. enthält 15 mg Cumarin und 9o mg Troxerutin).

Für die erste Gruppe standen uns 58 Patienten zur Verfügung; für die weiteren Gruppen je 2o Patienten.

Dadurch standen in Gruppe

I 29 mit Venalotbehandlung (964) - 29 mit Placebobehandlung (1275),
II 1o mit Venalotbehandlung (964) - 1o mit Placebobehandlung (1275),
III 1o mit Venalotbehandlung (964) - 1o mit Placebobehandlung (1275),
IV 1o mit Venalotbehandlung (964) - 1o mit Placebobehandlung (1275)

gegenüber.

Die Labordaten Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Gamma - GT wurden praeoperativ und am 3., 7. bzw. 1o. postoperativen Tagen bestimmt. Die LHD wurde praeoperativ, am 3. und 1o. postoperativen Tag gemessen. Bei allen Patienten fiel die Bestimmung des Australia Antigens negativ aus.
Dazu führten wir praeoperativ bzw. 14 und 28 Tage postoperativ eine Befragung der Patienten über ihr subjektives Beschwerdebild durch.
Da für die Untersuchungen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung die Stichproben möglichst homogen sein sollten, wurden, um eventuelle Unterschiede frühzeitig aufzudecken, Tests innerhalb der einzelnen Gruppen auf dem 2o% Niveau durchgeführt.

zu I Geschlecht

	964	1275
♀	24	25
♂	5	4

Alter (Jahre)

$\bar{X}_{964} = 56,8$ $\quad S_1^2 = 49$

$f = 13$

$\bar{X}_{1275} = 58,2$ $\quad S_2^2 = 193$

t = o,28 nicht signifikant auf dem 2o% Niveau.

zu II Geschlecht

	964	1275
♀	8	8
♂	2	2

Alter (Jahre)

$\bar{X}_{964} = 51,8$ $\quad S_1^2 = 194$

$f = 56$

$\bar{X}_{1275} = 49,9$ $\quad S_2^2 = 189$

t = o,65 nicht signifikant auf dem 2o% Niveau.

zu III Geschlecht

	964	1275
♀	9	8
♂	1	2

Alter (Jahre)

$\bar{X}_{964} = 63,7$ $\quad S_1^2 = 169$

$f = 16$

$\bar{X}_{1275} = 51,8$ $\quad S_2^2 = 336$

t = 1,67 signifikant auf dem 2o% Niveau.

zu IV Geschlecht

	964	1275
♀	7	8
♂	3	2

Alter (Jahre)

$\bar{X}_{964} = 65,3$ $\quad S_1^2 = 198,68$

f = 18

$\bar{X}_{1275} = 66$ $\quad S_2^2 = 118,22$

t = o,12 nicht signifikant auf dem 2o% Niveau.

(Die statistische Auswertung wurde nach der Methode von Friedmann und Wilcoxon durchgeführt).

Es ist nicht anzunehmen, daß der signifikante Unterschied in der Altersverteilung der Gruppe III für die zu untersuchenden Parameter relevant ist.
Da die Untersuchung nur Hinweise auf mögliche Unterschiede in den Zeitverläufen der Parameter geben soll und nicht als statistische Signifikanz- Prüfung aufzufassen ist, werden trotz Abhängigkeit alle Parameter getrennt untersucht. Um einigermaßen realistische Voraussetzungen für die Durchführung einer Varianzanalyse zu erhalten, werden alle Parameter logarithmisch transformiert; ferner kann eine Korrelation der Beobachtungen über die Zeit nicht ausgeschlossen werden, so daß sich die G e i s s e r - G r e e n h o u s e Methode empfiehlt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß in der Auswertung alle Bemerkungen wie " signifikant " bzw. " nicht signifikant " nur als Hinweise zu verstehen sind.

3. Ergebnis :

Versuch I

a) Bilirubin , X = log (1oo Bilirubin)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.18	4.34	3.66	3.59	3.94
1275	4.36	4.58	3.94	3.73	4.15
Zeit-einfluß	4.27	4.46	3.80	3.66	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 5.oo $F_{95\%}$ (1;56) = 4.o2 "signifikant"

Faktor B (Zeit)

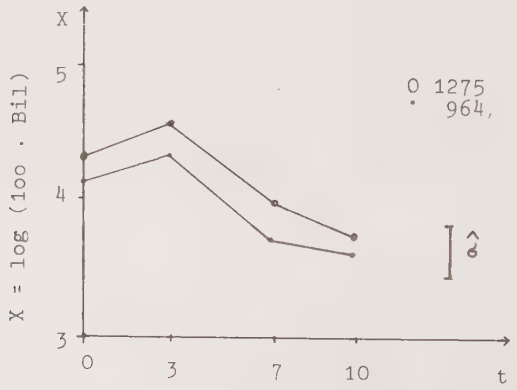
F (B) = 55.2 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.o2 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = o.4o $F_{95\%}$ (1;56) = 4.o2 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf - vergl. Abb. 1.



Der erhöhte Bilirubin-Wert der mit "1275" verschlüsselten Gruppe ist bereits zu Beginn der Untersuchung vorhanden und somit nicht auf eine Behandlung zurückzuführen. Der Abfall der Bilirubin-Werte vom 3. zum 1o. Tag kann in beiden Gruppen als gesichert angesehen werden.

Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	10. Tag	Behandlungs-einfluß
964	0.81 *)	0.84	0.43	0.38	0.62
1275	0.81	1.16	0.61	0.47	0.76
Zeit-einfluß	0.81	1.00	0.52	0.42	

Anmerkung

*) bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch zwei " Ausreisser " (2.0 und 3.13) stark verzerrt; solche Ausreisser sind in der "1275" Stichprobe nicht vorhanden! Insgesamt ist kein einheitlicher Verlauf der Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

b) SGOT X = log SGOT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.05	2.39	2.09	1.88	2.10
1275	1.98	2.45	2.06	1.75	2.06
Zeit-einfluß	2.02	2.42	2.08	1.81	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.13 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 " nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 11.85 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 " signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.32 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 2 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

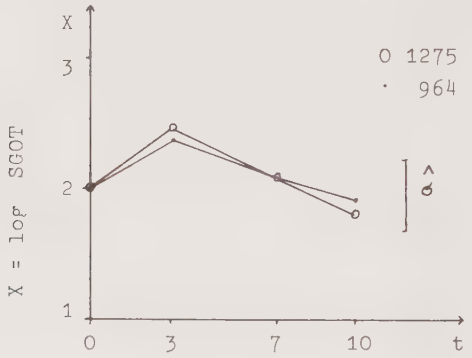


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	13.41 *)	13.07	9.55	7.28	10.83
1275	7.86	13.90	9.24	6.69	9.42
Zeit-einfluß	10.64	13.48	9.40	6.98	

Anmerkung

*) Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der SGOT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen. Bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch zwei Ausreisser (73 und 92) stark verzerrt.

c) SGPT X = log SGPT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	1.96	2.23	2.15	1.85	2.05
1275	1.90	2.28	2.02	1.76	1.99
Zeit-einfluß	1.93	2.25	2.09	1.80	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.16 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 6.34 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.26 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 3 . Auch hier kann der nicht interessierende Zeiteffekt als gesichert angesehen werden.

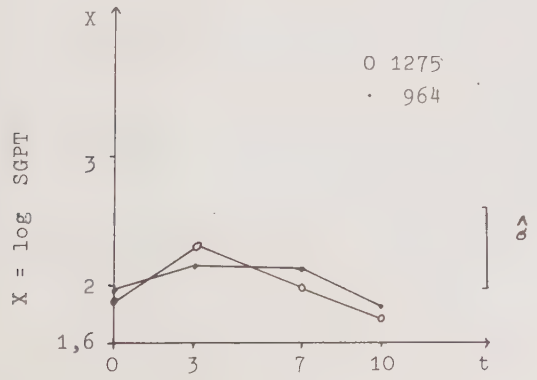


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	14.34	10.90	10.62	7.86	10.93
1275	7.59	11.97	9.03	7.17	8.94
Zeit-einfluß	10.97	.11.43	9.83	7.52	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der SGPT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen. Bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch zwei Ausreisser (84 und 113) stark verzerrt.

d) alk. Phosphat. X = log AP

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	3.73	3.86	3.83	3.74	3.79
1275	3.47	3.69	3.69	3.65	3.63
Zeit-einfluß	3.60	3.77	3.76	3.69	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 2.85 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 6.55 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 1.29 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 4 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

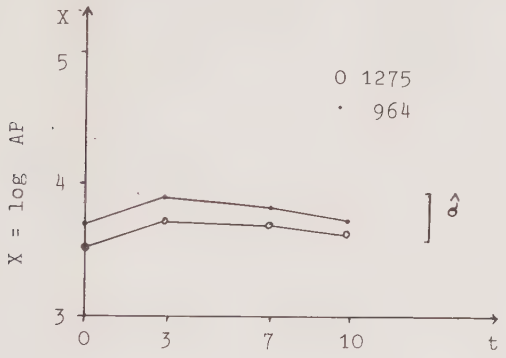


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	49.28 *)	50.80	48.55	43.83	48.01
1275	34.79	47.80	43.93	40.66	41.69
Zeit-einfluß	42.03	48.88	46.24	42.24	

Anmerkung

*) Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der AP-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen. Bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch zwei Ausreisser (208 und 104) stark verzerrt.

e) γ-GT X = log (γ-GT)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	3.07	3.33	3.45	3.35	3.30
1275	2.80	3.22	3.23	3.16	3.10
Zeit-einfluß	2.94	3.27	3.34	3.26	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 1.20 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 7.13 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.23 $F_{95\%}$ (1;56) = 4.02 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 5. Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

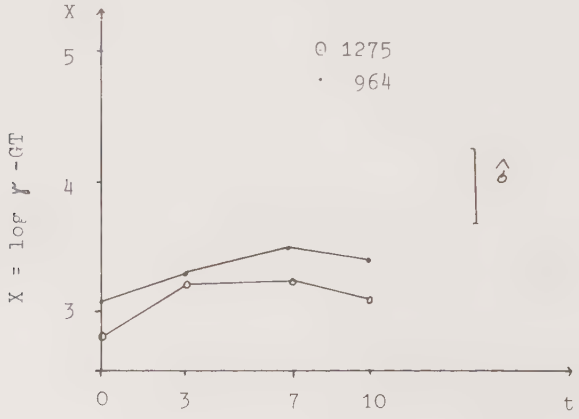


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	10. Tag	Behandlungs-einfluß
964	40.17	35.14	40.79	34.66	37.69
1275	25.10	45.66	36.48	31.76	34.75
Zeit-einfluß	32.64	40.40	38.64	33.21	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheutlicher Zeitverlauf der γ - Gt-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

Nach Umschichtung beider Teilmengen der Gruppe I unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Schwere des Zustandes vor Operation und Behandlung (ob zusätzlich mit Antibiotikum oder nicht) erhält man in jeder Teilmenge

1o Frauen unter 6o Jahren,
5 Frauen/Männer unter 6o Jahren, die zusätzlich V i b r a m y c i n® erhielten,
3 Frauen über 6o Jahre und
2 Frauen über 6o Jahre, die zusätzlich V i b r a m y c i n® erhielten,

insgesamt 22 Patienten je Teilmenge.

Vergleich der Schmerzzustände in der V e n a l o t® - Gruppe und Kontrollgruppe am Cholecystektomierten (n = je 22)

VENALOT-Gruppe	praeoperativ	14 Tage nach der Operation	28 Tage nach der Operation
Kolikartige Schmerzen	18	-	-
Dauerschmerzen	15	1	1
Kontrollgruppe	praeoperativ	14 Tage nach der Operation	28 Tage nach der Operation
Kolikartige Schmerzen	16	1	1
Dauerschmerzen	13	2	1

Die Labordaten SGOT, SGPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase und γ - GT wurden praeoperativ und am 3., 7. und 1o. postoperativen Tage gemessen. Die LDH wurde praeoperativ, am 3. und am 1o. postoperativen Tage bestimmt.

Für den Zeitreihenvergleich wurde der nichtparametrische F r i e d m a n - Test benutzt, die Testgröße ist ein χ^2 mit F = k - 1 Freiheitsgraden; K sind die Zeitpunkte.

SGOT:

In beiden Gruppen ist der Wert am 3. postoperativen Tag höher als der Ausgangswert, anschließend erfolgt ein Abfall bis zum 1o. postoperativen Tag.
Das Quantil $\chi^2_{3;\ 0,95} = 7,81$
Die Prüfgröße in Gruppe 964 $\chi^2 = 5,322$, also kein Hinweis auf einen signifikanten Abfall. In Gruppe 1275 ist $\chi^2 = 10,91$, entsprechend einem $P < 0,025$, da das Quantil für $\chi^2_{3;0,975} = 9,35$ ist.

SGPT:

Anstieg und Abfall verhalten sich wie bei SGOT. Die Senkung nach dem 3. postoperativen Tag ist für beide Gruppen nicht signifikant.

Bilirubin:

fällt in beiden Gruppen eindeutig linear vom praeoperativen bis zum 1o. postoperativen Tag ab; die Abnahme ist hochsignifikant $P < 0,001$.

Alkalische Phosphatase:

Anstieg und Abfall verhalten sich wie bei den Transaminasen. In der Gruppe 964 wird der Ausgangswert am 1o. postoperativen Tag unterschritten, es ist jedoch kein Zeit- oder VENALOT®-Effekt statistisch gesichert. In der Gruppe 1275 deutet sich ein Zeiteffekt an, $0,1 > P > 0,05$, aber in dem Sinne, daß der Ausgangswert deutlich niedriger ist als die postoperativen Werte.

γ- GT:

Die Ausgangswerte sind in beiden Gruppen im Mittel gleich. In der Gruppe 964 ist die Veränderung (Anstieg und Abfall statis-

tisch signifikant, $P < 0,05$, in der Gruppe 1275 nicht.

LDH:

In beiden Gruppen ist keine signifikante Veränderung innerhalb der Meßzeitpunkte festzustellen.

Sehr viel eindeutiger sind die Ergebnisse, wenn man nur die Zeitreihen vom 3. bis zum 1o. postoperativen Tag vergleicht.

	964	1275
SGOT	linearer Abfall $P \leq 0,025$	linearer Abfall $P > 0,05$
SGPT	linearer Abfall $P < 0,05$	linearer Abfall $P > 0,05$
Bili-rubin	nahezu gleiches Bild - hochsignifikanter linearer Abfall $P < 0,005$	
Alkal. Ph.	linearer Abfall $P < 0,025$	Abfall erst am 1o. post-operativen Tag, nicht signifikant
γ-GT	linearer Abfall $P > 0,05$	zögernder Rückgang, nicht signifikant

In diesem Vergleich sieht man deutlich die in beiden Gruppen gleichartige Wirkung der Zeit bzw. den typischen Verlauf der Heilung, die am 3. postoperativen Tag nach dem Operationstrauma einsetzt. Die quantitativ stärkeren Veränderungen sind in der Gruppe 964 festzustellen.

Versuch II

a) Bilirubin X = log (1oo · Bilirubin)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.52	4.73	4.21	3.29	4.34
1275	4.29	4.71	4.17	3.63	4.20
Zeit-einfluß	4.41	4.72	4.19	3.76	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.72 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 17.41 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.44 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 6 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

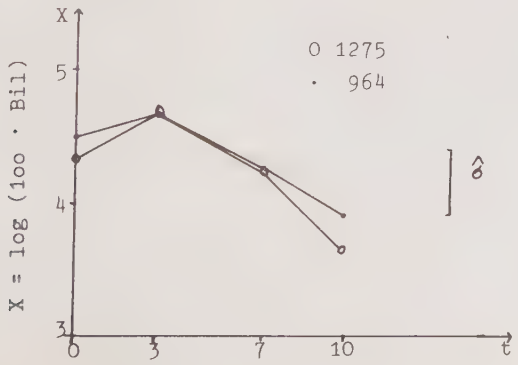


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	1.09	1.24	0.76	0.50	0.90
1275	1.05	1.23	0.67	0.40	0.84
Zeit-einfluß	1.07	1.24	0.71	0.45	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der Bilirubin - Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

b) SGOT X = log SGOT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.65	2.59	2.01	1.75	2.25
1275	2.90	2.62	2.33	1.97	2.46
Zeit-einfluß	2.78	2.60	2.17	1.86	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.73 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 7.39 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.17 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 7 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

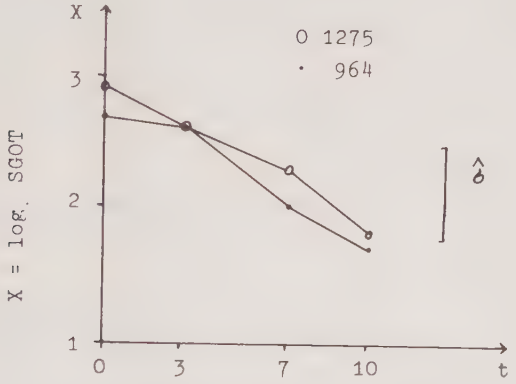


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	24.8	17.4	9.8	6.6	14.7
1275	31.0	16.1	11.7	7.9	16.7
Zeit-einfluß	27.9	16.8	10.8	7.3	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der SGOT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

c) SGPT X = log SGPT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.97	3.06	2.70	2.25	2.74
1275	3.22	3.02	2.75	2.15	2.79
Zeit-einfluß	3.10	3.04	2.73	2.20	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.01 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 4.91 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.17 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 8 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

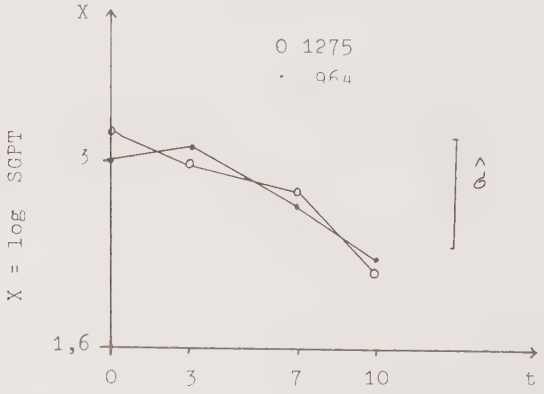


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	56.3	28.1	20.9	12.9	29.6
1275	54.7	30.1	17.9	12.4	28.8
Zeit-einfluß	55.5	29.1	19.4	12.7	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der SGPT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

d) alk.Phosphat. X = log AP

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.50	4.50	4.43	4.05	4.37
1275	4.79	4.79	4.68	4.53	4.70
Zeit-einfluß	4.65	4.65	4.55	4.29	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 1.08 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 4.59 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.43 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 9 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

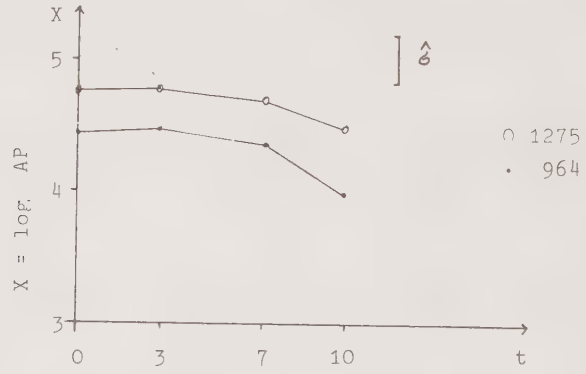


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	10. Tag	Behandlungs-einfluß
964	134.3	112.7	108.1	59.6	103.7
1275	193.5	144.7	140.8	120.5	149.9
Zeit-einfluß	163.9	128.7	124.5	90.1	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der AP-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

e) γ - GT X = log γ - GT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	3.61	4.30	4.24	3.84	4.0
1275	4.34	4.34	4.17	3.86	4.18
Zeit-einfluß	3.98	4.32	4.20	3.85	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.23 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 2.11 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 1.60 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Die Fremdeinflüsse auf γ - GT sind so stark, daß die vorliegenden Dat nicht einmal den Schluß zulassen, daß ein Zeiteinfluß als gesichert angesehen werden kann (Abb. 1o); einen Rückschluß auf einen Behandlungseffekt oder eine Wechselwirkung lassen die Versuchsergebnisse in keinem Fall zu. Es besteht ein völlig uneinheitlicher zeitlicher Verlauf der Probanden innerhalb der beiden Versuchsgruppen.

Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	115.5	126.9	104.0	60.3	101.7
1275	124.5	99.5	74.2	52.0	87.6
Zeit-einfluß	120.0	113.2	88.1	56.2	

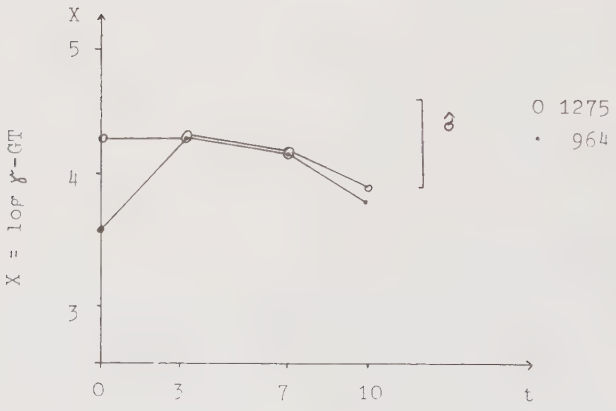


Abb. 1o

Versuch III (T - Drainage)

a) Bilirubin X = log (100 · BIL)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.33	4.86	4.39	3.99	4.39
1275	4.11	4.99	4.51	4.15	4.44
Zeit-einfluß	4.22	4.93	4.45	4.07	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.18 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 22.01 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 1.27 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 11 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

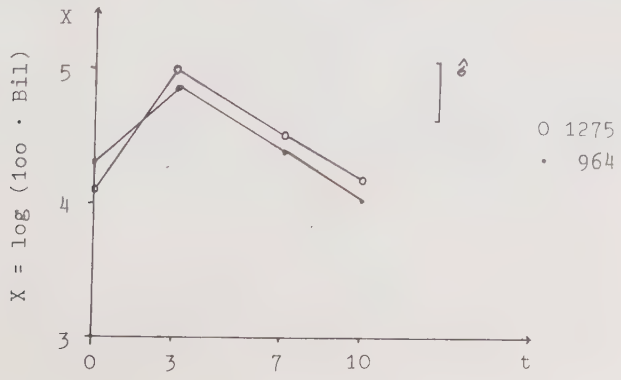


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	0.88	1.35	0.86	0.56	0.91
1275	0.68	1.58	0.97	0.69	0.98
Zeit-einfluß	0.78	1.46	0.91	0.62	

b) SGOT X = log SGOT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.57	3.34	3.42	2.47	2.95
1275	1.97	2.55	3.28	2.57	2.59
Zeit-einfluß	2.27	2.94	3.35	2.52	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 4.21 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 7.16 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 1.31 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 12 . Ledig-

lich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

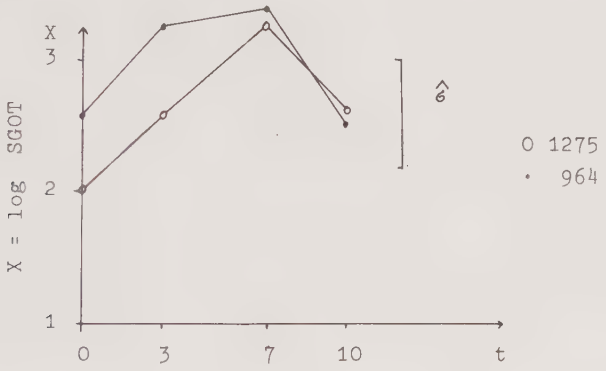


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	24.8	30.7	36.2	15.3	26.8
1275	9.4	13.9	34.1	20.0	19.4
Zeit-einfluß	17.1	22.3	35.2	17.6	

c) SGPT X = log SGPT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.92	3.29	3.76	3.07	3.26
1275	2.00	2.69	3.66	3.59	2.98
Zeit-einfluß	2.46	2.99	3.71	3.33	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.69 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 9.97 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 3.51 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 13 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

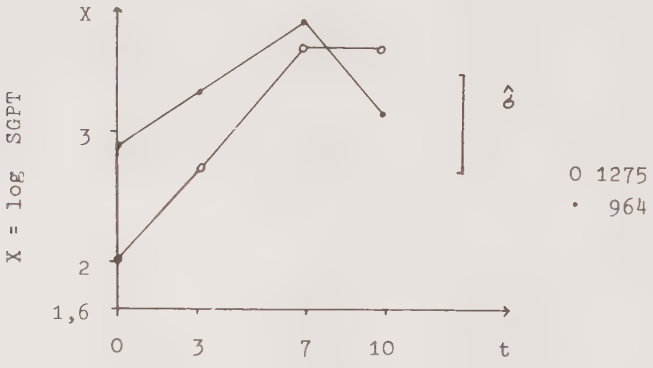


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	55.0	36.9	58.0	28.9	44.7
1275	11.2	19.8	47.9	62.3	35.3
Zeit-einfluß	33.1	28.4	53.0	45.6	

d) alk. Phosphat. X = log AP

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.44	4.80	5.17	5.01	4.86
1275	4.09	4.37	4.85	4.91	4.56
Zeit-einfluß	4.27	4.59	5.01	4.96	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 1.04 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 11.79 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.48 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb 14 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

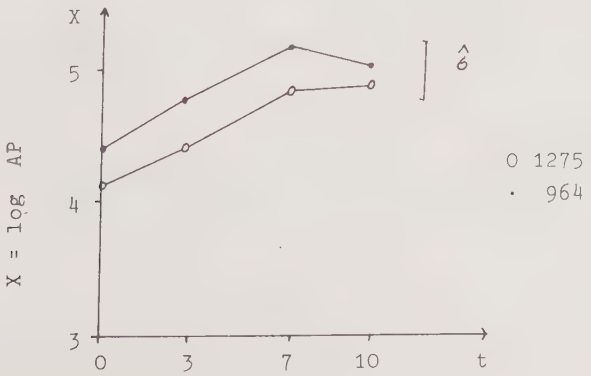


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	131.4	147.8	204.3	184.9	167.1
1275	77.5	106.9	153.4	197.4	133.8
Zeit-einfluß	104.5	127.4	178.9	191.2	

e) γ - GT X = log γ-GT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.18	4.36	4.87	4.34	4.44
1275	3.51	4.07	4.69	4.59	4.21
Zeit-einfluß	3.84	4.22	4.78	4.47	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.48 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 7.71 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 1.77 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 15 . Ledig-

lich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

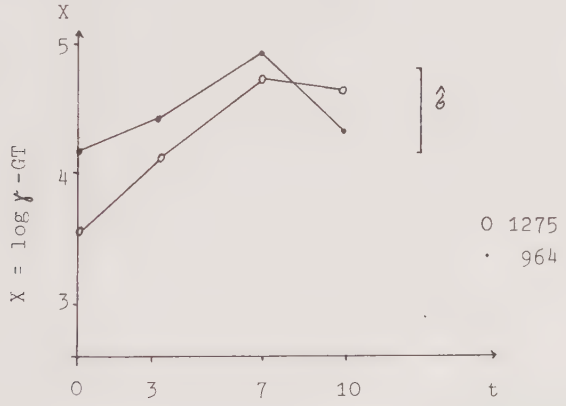


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	115.6	94.6	159.0	92.5	115.5
1275	78.5	100.7	144.0	120.8	111.0
Zeit-einfluß	97.1	97.8	151.5	106.7	

Versuch IV

a) Bilirubin, X = log (100 · Bilirubin)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.95	4.7	4.32	3.99	4.49
1275	5.3	5.29	4.72	4.23	4.89
Zeit-einfluß	5.12	5.0	4.52	4.11	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 1.11 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 23.10 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.57 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf - vergl. Abb. 16 .
Der erhöhte Bilirubin-Wert der mit "1275" verschlüsselten Gruppe ist bereits zu Beginn der Untersuchung vorhanden und somit nicht auf eine Behandlung zurückzuführen. Der Abfall der Bilirubin - Werte vom 3. zum 1o. Tag kann in beiden Gruppen als gesichert angesehen werden, dürfte jedoch für die Fragestellung nicht von Interesse sein.

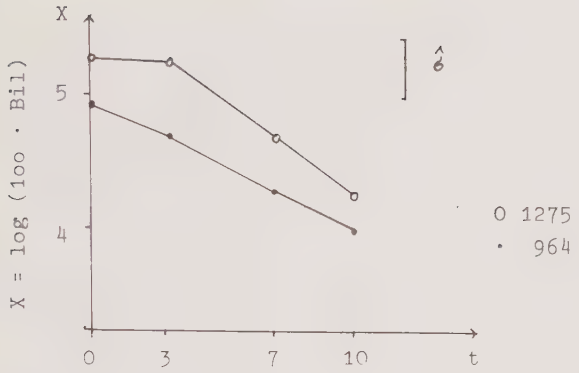


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.43	1.71	0.97	0.66	1.44
1275	3.89	3.36	1.63	0.87	2.44
Zeit-einfluß	3.16	2.53	1.3	0.77	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Verlauf der Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

b) SGOT X = log SGOT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	2.95	3.03	2.56	2.27	2.70
1275	3.14	2.97	2.49	2.51	2.78
Zeit-einfluß	3.05	3.0	2.52	3.39	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.14 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 5.4 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.32 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 17 . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

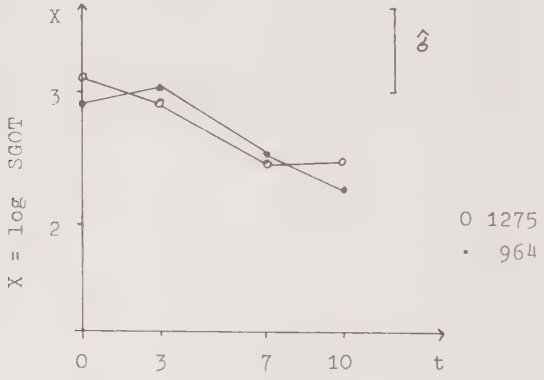


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	27.6	23.8	14.4	11.9	19.43
1275	35.9 *)	25.1	14.3	13.9	22.3
Zeit-einfluß	31.75	24.45	14.35	12.9	

Anmerkung

*) Bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch den Ausreisser 131 verzerrt.
Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlust der SGOT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

c) SGPT X = log SGPT

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	3.17	2.93	2.74	2.5	2.83
1275	3.23	3.19	2.81	2.75	3.0
Zeit-einfluß	3.2	3.06	2.77	2.62	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.43 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 2.73 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.11 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich weder ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf noch auf einen Behandlungseffekt - vergl. Abb 18 - noch auf einen Zeiteffekt.

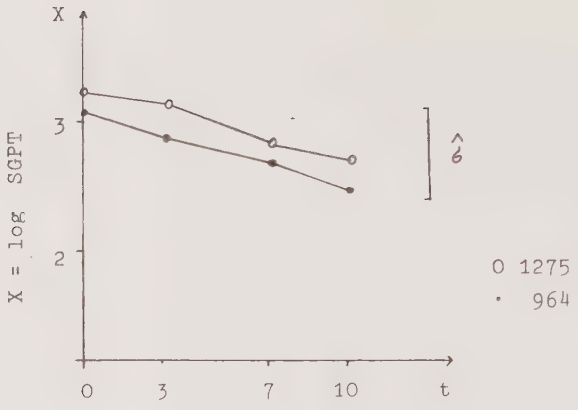


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	57.7 *)	24.9	16.1	14.8	28.38
1295	43.6	36.2	20.6	19.5	29.98
Zeit-einfluß	50.65	30.55	18.35	17.15	

Anmerkung

*) Bei den nicht ransformierten Werten wird der Mittelwert durch den Ausreisser 375 stark verzerrt.
Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der SGPT-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

d) alk.Phosphat. X = log AP

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	5.22	5.06	4.92	4.80	5.00
1297	5.33	5.32	5.27	5.09	5.25
Zeit-einfluß	5.28	5.19	5.09	4.94	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 1.36 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 2.78 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.33 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich weder ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf noch auf einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 19 - noch auf einen Zeiteffekt.

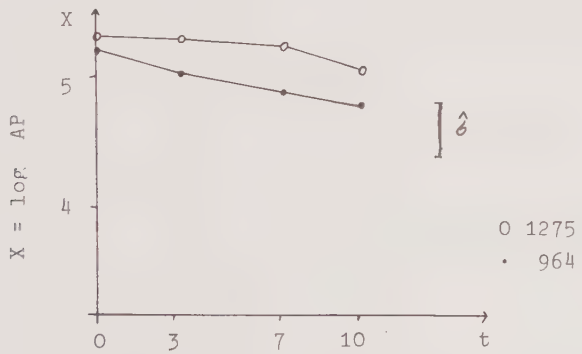


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	254.9 *)	189.8	153	137	183.68
1275	235.9	227	221.3	181.6	216.45
Zeit-einfluß	245.4	208.4	187.15	159.3	

Anmerkung

*) Bei den nicht transformierten Werten wird der Mittelwert durch den Ausreisser 805 stark verzerrt.
Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der AP-Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

e) γ - GT X = log (γ - GT)

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	4.56	4.31	4.12	3.96	4.24
1275	4.91	4.67	4.5	4.04	4.53
Zeit-einfluß	4.73	4.49	4.31	4.0	

Faktor A (Behandlung)

F (A) = 0.58 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Faktor B (Zeit)

F (B) = 5.58 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "signifikant"

Faktor AB (Wechselwirkung)

F (AB) = 0.31 $F_{95\%}$ (1;18) = 4.41 "nicht signifikant"

Interpretation

Es findet sich kein Hinweis auf einen unterschiedlichen Zeitverlauf oder einen Behandlungseffekt - vergl. Abb. 2o . Lediglich der hier nicht interessierende Zeiteffekt kann als gesichert angesehen werden.

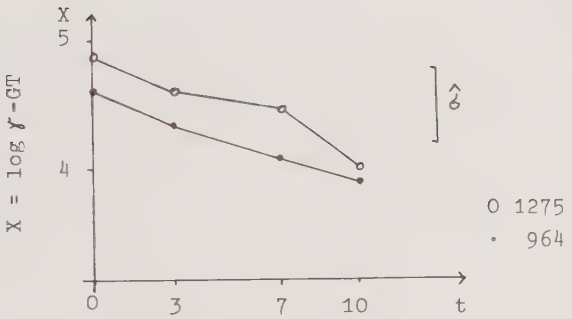


Tabelle der Originalwerte

	vor OP	3. Tag	7. Tag	1o. Tag	Behandlungs-einfluß
964	251.7	114.9	80.6	63.1	127.58
1275	209.7	131.8	102.3	69.9	128.43
Zeit-einfluß	230.7	123.35	91.45	66.5	

Anmerkung

Insgesamt ist kein einheitlicher Zeitverlauf der γ- GT Werte innerhalb der Gruppen festzustellen.

4. Diskussion :

In dieser prospektiven Doppelblindstudie wurden im Jahre 1978/1979 118 Patienten prä- und postoperativ anhand verschiedener Parameter untersucht.
Dabei wurden bei verschiedenen Patientengruppen vier verschiedene operative Verfahren angewandt. Da bei unserem Patientengut einfache Cholecystektomien am häufigsten anfallen, ist diese Gruppe mit 58 Patienten am größten. Die übrigen Gruppen waren mit je 2o Patienten bei der primären Choledochusnaht, bei der T-Drainage und bei der biliodegestiven Anastomose gleich groß. Jeweils die Hälfte einer jeden Patientengruppe erhielt prä- und postoperativ ein Benzopyron-Präparat (Hersteller: Fa. Schaper und Brümmer, Salzgitter/Ringelheim - Venalot ®), die andere Hälfte erhielt ein Plazebo-Präparat.
Venalot ® enthält zwei Hauptwirkstoffe, einmal ein Rutin als Rutinschwefelsäureester-Natriumsalz zum anderen einen standardisierten Melilotusextrakt mit 1,5 mg Cumarin (5,6 - Benzo-Alpha-Pyron) pro 1 ml Ampullenlösung. Der Rutinkörper ist ein Derivat des Benzo-Gamma-Pyrons, dem Grundkörper zahlreicher Flavonoide. Das einfache Cumarin besitzt keine antikoagulierenden Eigenschaften, im Gegensatz zu bestimmten Derivaten, deren konstitutionsspezifische Wirkung auf ihre Herkunft von 4 Hydroxycumarin beruht. Im wesentlichen unterscheiden wir 4 Wirkeigenschaften:
Eine haemodynamische und lymphokinetische (B a r t o s, B r z e k 197c; C l o d i u s, C o l l a r d 1976), eine antiphlogistische (F ö l d i - B ö r c s ö k 1972; Z o l t a n, d e R u i t e r 1975), eine analgetische (S h i m a m o t o, T a k a o r i 1965) und eine antiödematöse (F ö l d i, F ö l d i - B ö r c s ö k, P i l l e r 1977; C a s l e y - S m i t h, P i l l e r 1976).
Als Parameter für die Untersuchung dienten uns neben den prä- und postoperativen Beschwerden insbesondere laborchemische Daten.

Zunächst stellten wir fest, daß bezüglich der Alters- und Geschlechtverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen keine Signifikanz bestand. Die statistische Auswertung der laborchemischen Untersuchungsergebnisse zeigte im Vergleich der mit Venalot® behandelten einfach cholecystektomierten Patienten zu den Patienten, die das Plazebo-Präparat erhielten, daß die SGOT, SGPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase und die LDH keinen signifikant-unterschiedlichen Abfall der Werte ergaben.
Die Gamma-GT zeigt in der mit Venalot® behandelten Gruppe einen signifikanten Abfall, in der Gruppe, die ein Plazebo-Präparat erhielt, jedoch keinen.
Nimmt man die Zeitreihen vom 3. bis zum 1o. postoperativen Tag, so sind die Ergebnisse eindeutiger. Man sieht eine gleichartige Wirkung der Zeit und einen typ. Heilverlauf, wobei die stärkeren Veränderungen in der mit Venalot® behandelten Gruppe liegen.
Bei den anderen Operationsverfahren konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Venalot® und Plazebogruppen im Sinne einer Signifikanz gefunden werden.
Unsere Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von H e r f a r t h (L i n d e n s c h m i d t 1975) überein, der nachwies, daß bei jeder Operation, insbesondere aber an Gallenblase und Gallenwegen Änderungen der Enzymaktivitäten der Leber auftreten.
Zu den vor den Operationen bestehenden Enzymaktivitäten der Leber (bedingt durch die Grundkrankheit) addieren sich die Enzymveränderungen, die durch die Operation selbst bedingt sind.
An Lymphostasemodellen (L i e et al. 1975; H u t h 1978) konnte nachgewiesen werden, daß Bilirubin vermehrt in der Leberlymphe auftritt und die Leberenzymaktivität verändert ist.
Im Gegensatz zu H u t h, der ebenfalls die Lymphostase durch Ligatur der Lymphgefäße im Leberhilusbereich erreichte, wies L i e et al. nach, daß bei seinem Lymphostasemodell

(totale Lymphblokade der Leber) keine Normalisierung der Enzymaktivitäten und des Bilirubins zu erreichen war. H u t h wies eine weitgehende Normalisierung schon nach einer Woche nach. K ü h n (1952, Zitat n. W i r t h 1978) zeigte, daß bei Choledochusunterbindung vermehrt Bilirubin über die Leberlymphe abtransportiert wird. Einerseits ist zu überlegen, ob die post-operativen Veränderungen der Leberenzymaktivitäten zumindest teilweise durch Veränderungen des Leberlymphabflusses bedingt sind; andererseits müßten dann die Veränderungen aufgrund der Wirkprinzipien der Benzopyronderivate durch Venalot® beeinflußbar sein.

Daß bei unseren Untersuchungen keine eindeutig statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden konnten, mag daran liegen, daß in unserem Krankengut nur wenige akute Krankheitsbilder vorlagen. Die Wirkung von Venalot® jedoch bei diesen Fällen offensichtlicher wird.

Bei einer Anhäufung dieser akuten Krankheitsbilder würde evtl. auch ein statistischer Effekt nachgewiesen werden können.

Bei unseren Untersuchungen zeigten sich schon Hinweise in diese Richtung. Es ließ sich ja auch schon ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt bei den Veränderungen der Gamma-GT nachweisen. Zu gleichen Ergebnissen bezüglich des Verhaltens der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase kam C e r l e k (1977), der ebenfalls eine positive Beeinflussung dieser Enzyme durch Benzopyrone bei der chronisch aggressiven Hepatitis nachwies.

Auch bei der Auswertung der prä- und postoperativen Beschwerden zeigten sich keine unterschiedlichen Ergebnisse. Hier waren nur Hinweise für eine evtl. Beeinflussung der Beschwerden durch Benzopyron-Präparate zu erkennen, die jedoch nicht den Anspruch auf eine Signifikanz erheben können.

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Untersuchungen gesamt, so kann ein statistisch gesicherter Effekt des Benzopyrons auf das biochemische Verhalten und auf das Beschwerdebild nach Operationen an der Gallenblase bzw. den Gallengängen nicht nachgewiesen werden.

Lediglich Hinweise auf eine Beeinflussung der oben aufgezeigten Parameter sind zu erkennen.

5. Zusammenfassung :

Im Rahmen einer prospektiven Doppelblindstudie wurden 118 Patienten vor und nach verschiedenen operativen Eingriffen an den Gallenwegen und der Gallenblase untersucht. Unter Bildung vergleichbarer Gruppen wurden der einen Hälfte der Patienten vom 1. praeoperativen bis zum 3. postoperativen Tag ein Benzopyronderivat i.v. und bis zum 14. Tag postoperativ oral verabreicht, während die andere Hälfte der Patienten ein analoges Placebo-Präparat erhielten. Die Untersuchungen erfolgten vor und nach einfachen Cholecystektomien, primären Choledochusnähten, T-Drainagen und biliodigestiven Anastomosen.
Als Parameter zur Beurteilung dienten verschiedene laborchemische Untersuchungen (Bilirubin, SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und subjektive Angaben der Patienten über prae- und postoperative Beschwerden.

In dieser Arbeit wurde anhand von statistischen Auswertungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Gruppen gefunden. Lediglich, wenn die Zeitreihen vom 3. bis zum 1o. postoperativen Tag verglichen werden, sieht man stärkere Veränderungen in den Gruppen, die mit dem Benzopyronderivat behandelt wurden. Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß diese Ergebnisse keinen Anspruch auf eine Signifikanz erheben können.

6. Literaturverzeichnis :

Antonucci, L.
Epatico-Coledocoscopia intra-operatoria, Policlinico sez. pract. 39, 138, 1932

Bakes, J.
Die Choledochopapilloscopie nebst Bemerkungen über Hepaticus-drainage und Dilatation der Papille
Arch. klin. Chir. 126, 473, 1923

Bartos, V., Brzek, V.
Die Wirkung von Esberiven ® forte auf die Lymphströmung im Ductus thoracicus des Menschen.
Med. Klin. 39; 17o1, 197o

Caroli, J. und Mitarbeiter
Sem. Hôp Par. 28, 789, 1952

Casley-Smith, J.R., Piller, N.B.
Investigations on the action of the benzopyrones in high protein oedema.
In: Ergebnisse der Angiol. Bd. 13, 253
Schattauer Verl. Stuttg., 1976

Casley-Shmith, J.R., Piller, N.B.
The mode of action of Coumarin and related compounds in the treatment of edema.
In: Lymphedema ed. by L. Clodius p. 33
Thieme Verl. Stuttg., 1977

Cattell, R.R., Braasch, J.
Primary repair of benign strictures of the bili duct.
Surg. Gynec. Obstet. 1o9/531, 1959

Cerlek, S.
Die Wirkung eines Benzopyron-Präparates auf die Leberfunktion
Arzneim. Forsch (Drug. Res.)
27, 3, 611-612, 1977

Clodius, L.
The experimental basis for the Surgical Treatment of lymphedema.
In: L. Clodius Lymphedema
Thieme Verl. Stuttg., 1977

Clodius, L., Collard, M.
Der Einfluß von Benzopyronen auf die Regeneration von Lymphgefäßen. Eine mikrolymphangiographische Studie. Vortr. 5. Arbeits- und Fortbildungstagung, Baden-Baden April 1976 " Angiographie intern. Aktuelle Ergebn. der Angiographie u. Angiol. " 1976

Clodius, L., Uhlschmid, G., Madritsch, W.
Chirurgische Möglichkeiten der Lymphödem-Behandlung.
Folia Angiol. Vol. XXI, 3o4, 1973

Collard, M.
Pharmacoradiologie et pharmaco-thérapie lymphatiques
Folia Angiologica 21, 293-296, 1973

Dogliotti, M.
Arch. klin. Chir. 27o, 1o1, 1951

Eichfuss, H.P., Farthmann, E., Schreiber, H.W., Schumpelik, V.
Chirurgie der Gallenwege
Med. Welt, Band 27, Heft 15/ 713-716, 1976/1

Eichfuss, H.P., Farthmann, E., Schreiber, H.W., Schumpelik, V.
Chirurgie der Gallenwege
Med. Welt, Band 27, Heft 16/764-768 1976/2

Eichfuss, H.P., Farthmann, E., Schreiber, H.W., Schumpelik, V.
Chirurgie der Gallenwege
Med. Welt, Band 27, Heft 18/887-893 1976/3

Földi, M., Kovach, A.G.B., Varga, L., Zoltan, Ö.T.
Die Wirkung des Melilotus-Präparates Esberiven auf die Lymphströmung
Ärztl. Forsch. 16, 99-1o2, 1962

Földi, M., Zoltan, Ö.T.
Über den Wirkungsmechanismus eines Melilotus-Präparates
Arzneimittel Forsch. (Drug. Res.) 15, 899-9o1 1965

Földi, M., Földi-Börcsök, E.
Lymphostase und Vitamine.
Angiol. 1o; 123, 1973

Földi, M., Csanda, E., Szeghy, G., Varga,L.
Histopathologische Veränderungen im ZNS nach Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses beim Hund.
Klin. Wschr. 4o; 598, 1965

Földi-Börcsök, E.
Effect of external lymph drainage and of Coumarin treatment on thermal injury in the rat hind leg.
Br. J. Pharmac. Vol 2; 254, 1972

Földi-Börcsök, E.
Lymphedema and vitamins
The American Journal of Clinical Nutrition 26, 185-19o, Febr. 1973

Gohrbrandt, E.
Arch. klin. Chir. 276, 639

Grill, W.
Anomalien der Gallenwege im peroperativen Cholangiogramm.
Chir. praxis 24, 97-88,
Hans Marseille Verlag, München 1978

Gütgemann, A.
Reanastomosierung bei Narbenstenosen des Choledochus und Hepaticus
Chirurg 32, 161, 1961

Hartenbach, W.
Gallengangs-Endoprothese
Chirurg 43, 184-185, 1972

Heberer, G., Peiper, H.J.
Die Hepaticocholangiojejunostomie bei Verlust der extrahepatischen Gallenwege
Chirurg 33, 29, 1962

Hellner, H., Nissen, R., Vossschulte, K.
Lehrbuch der Chirurgie 3. Auflage
S. 679, Art. von Prof. Dr. L. Rathcke, Ludwigsburg
Georg Thieme Verl., Stuttg. 1962/1

Hess, W.
Nachoperationen an den Gallenwegen
Praktische Chirurgie Heft 91, S. 52,
Ferdinand Enke Verl., Stuttg. 1977

Huchzermeyer, H., Mörl, M.
Invasive Untersuchungsmethoden bei Leber- und Gallenwegserkrankungen
Teil II., Klinikarzt 8, 596-6o1, 1979

Huth, F.
Morphologische Beiträge zur Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems der Leber.
Vir. Arch. path. Anat. 351; 41, 197o

Kehr, H.
Zur Hepaticusdrainage
Zbl. Chir. 36, 3-5, 1909

Kühn, H.A.
Über den Übertritt von Gallenbestandteilen in die Leberlymphe
Klin. Wochenschr. 3o, S. 662, 1952

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber.
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9, S. 43, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/1

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9, S. 44, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/2

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III,9, S. 84-87, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/3

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9, S. 56, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/4

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber.
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9, S. 56-58, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/5

Kunz, H.
Die Eingriffe an den Gallenwegen und an der Leber.
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9, S. 32, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1956/6

Kunz, H.
Fortschritte bei Eingriffen an Gallenwegen und Leber.
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9 E I, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1969

Kyrle, P.
Fortschritte bei Eingriffen an Gallenwegen und Leber.
Chirurg. Operationslehre (Breitner) Band III, 9 E II, S. 3, Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1968

Langenbuch, C.
Ein Fall von Exstirpation der Gallenblase wegen chron. Cholelithiasis Heilung
Berl. Klin. Wschr. 19, 725, 1882

Lie T.S., Seifert, G., Fasske, F., Nakano, H., Ebata, H., Bartsch, G.
Lymphostase der Hundeleber
Fol. Angiol. 23, 115, 1975

Lindenschmidt, Th. O.
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie
Beitrag von Herforth, Ch., Kap. 12, S. 459, 1975

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 508, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/1

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 512, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/2

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 521, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/3

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 531, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/4

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 533, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/5

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 535, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/6

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 536-540, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/7

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 545, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/8

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 550-553, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/9

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 555, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/1o

Littmann, J.
Chirurgische Operationslehre
S. 5o3, Schattauer Verlag,
Stuttgart - New York, 1976/11

Longmire, W., Sandford
Surg. 24, 264, 1948

Lorenz, H.
Ein weiterer Beitrag über Gallenwegschirurgie
Med. Klin. 16, 665, 192o

Mallet-Guy, P. u. Mitarbeiter
Lyon Chir. 46/6, 667, 1951

Malmström, P., Olsson, A.M.
Cholecystostomie for Akute Cholecystitis
The American Journal of Surgery
Volume 126, Sept. 1973

Mc Burney, Ch.
Removal of biliary calculi from the Common duct by the duodenal route.
Ann. Surg. 28, 481, 1898

Mirizzi, P.L.
Congr. Soc. Internat. de Chir. 1931

Mollowitz, G.
Chirurgie 26, 6, 244-247, 1955

Neuburger, M., Pagel, J.
Handbuch der Geschichte der Medizin
Verlag von Gustav Fischer 19o5

Petit, J.L.
Mem. Acad. Roy
Chir. Paris 1, 155, 1743

Piller, N.B.
Benzopyrone Treatment of Mild Thermal Oedema: Detemination of the Most Effective Doses
Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.) 27 (1), 6, 1138-1141, 1977

Pribam, B.O.
Zbl. Chir. 17, 1929

Reifferscheid, M.
Der heutige Stand der Gallenwegs-Chirurgie
Klinik Arzt 4,9, 376-382
Perimed-Verlag 1975

Sasse, F.
Über Choledochoduodenostomie
Langenbeck Arch. Klin. Chir. 1oo, 969 1913

Schreiber, H.W., Schumpelik, V., Bartelheimer, H.
Die Cholecystektomie
Med. Welt, Band 27, Heft 3, 95-1oo, 1976

Shimamoto, K., Takaori, S.
Pharmakologische Untersuchungen mit einem Melilotus-Extrakt.
Arzneimittel-Forsch. 15; 897, 1965

Strunck, E., Clemens, M., Langhans, P.
Choledochoduodenostomie oder transduodenale Papillotomie
Chir. praxis 24, 637-645,
Hans Marseille Verl., München 1978

Thorek, M.
Illinois med. J. 64, 425, 1933

Voelcker, F.
Transduodenale Drainage des Ductus hepaticus bei Plastik des Ductus hepatico choledochus
Beitr. Klin. Chir. 72, 581-599, 1911

Wildegans, H.
Die operative Gallengangsendoskopie.
Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin 1960

Wilhelm, A.
Endoskopie der Gallenwege
Chir. praxis 22, 227-238,
Hans Marseille Verlag 1977

Wirth, K.G.
Einfluß der Lymphostase auf die ischämisch geschädigte Leber
Dissertation an der Med. Fak. der Universität Bonn, S. 13, 1978

Zoltan, Ö.T., de Ruiter, N.
Estero-hydrolytische Enzym-Aktivität bei entzündlichen Gewebshomogenaten in vitro
Folia Angiologica Vol. XXIII, 5/6, S. 182-185 1975

Danksagung

Herrn Prof. Dr. T.S. Lie danke ich für die Überlassung dieses Themas und seinen Rat, mit dem er mir bei der Durchführung der Arbeit jederzeit zur Seite stand.

Herrn Chefarzt Dr. St. Vida bin ich in gleicher Weise verpflichtet, der gestattete, daß diese Studie bei seinem Krankengut durchgeführt wurde.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. M. Földi, der mir durch seine Vermittlung zur Firma Schaper u. Brümmer, Salzgitter-Ringelheim und durch seine Beratung sehr behilflich war.

Lebenslauf

Am 24. August 1943 wurde ich, Jörgen Kowalski, als zweites Kind des Prokuristen Josef Kowalski und seiner Ehefrau Marianne Kowalski, geb. Stump, in Aachen geboren.

Ich wuchs in Köln-Delbrück auf, wo ich vier Jahre die katholische Volksschule besuchte. Am 6. Febr. 1963 bestand ich nach Besuch des math.-naturw. Gymnasiums in Köln-Mülheim das Abitur.
Vom 1. April 1963 bis zum 31. März 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab.
Nach 11 Semestern an der Universität zu Köln bestand ich am 1o. November 1969 das medizinische Staatsexamen.
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom 1. Jan. 197o bis zum 14. Jan. 1971. In dieser Zeit war ich vier Monate an der Orthopädischen Universitätsklinik Köln, viereinhalb Monate an der Inneren Abteilung und 4 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Bergisch Gladbach tätig.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 18. Januar 1971.

Im Januar 1971 begann meine Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie unter Anleitung von Herrn Chefarzt Dr. St. Vida.
Die Anerkennung als Facharzt für Chirurgie erwarb ich am 18. Januar 1976.
Seit dem 1. Januar 1976 bin ich als Oberarzt an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Bergisch Gladbach beschäftigt, wo ich schwerpunktmäßig die Unfallchirurgie betreibe.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG BEI DEN GALLENBLASEN- UND GALLENGANGSOPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Jörgen Kowalski
aus Aachen

Bonn 1980